

#### Özet

Her gebe, ilk trimesterde HBV infeksiyonu açısından taranmalıdır. HBV aşısı gebeliğin her döneminde güvenlidir ve risk altındaki gebeler aşılanmalıdır. Aktif hastalık veya siroz düşünülmüyorsa, gebeliğin trimesterinden bağımsız olarak oral antiviral tedavi başlanmalıdır. İnaktif hastalık düşünülmüyorsa, tedavi gebelik sonrasında ertelenebilir, ancak alevlenme riskine karşı gebelik süresince ve postpartum döneminde takip edilmelidir. Tüm enfekte gebelerin 2. trimesterin sonunda (26-28. haftalar) HBV DNA düzeyi tetkik edilmelidir. Bu konuda klavuzlarda fikir birliği olmamasına karşın viral yük  $>10^6$  copy/ml üzerindeyse 3. trimester başında (28.-30. haftalar) oral antiviral başlanmalıdır. HBV DNA  $<10^6$  kopya/ml olduğu koşullarda, önceki çocukta immunoprofilaksi başarısızlığı ve HBeAg (+)'lığı durumunda oral antiviral tedavi başlanmalıdır. Oral antiviral ajan, aktif hastalık veya siroz yoksa doğumdan 4 hafta sonra kesilebilir. İleri evre hastalık varsa tedavi devamı, alevlenme ve dekompanseasyon riski olduğundan önerilir. Emzirme sırasında oral antiviral tedavi önerilmemektedir. Bebeğe doğumda aktif-pasif immunoprofilaksi uygulanmalıdır.

#### Anahtar Kelimeler

Gebelik; Hepatit B Virüsü; Tedavi

#### Abstract

Every pregnant should be screened for HBV during first trimester. HBV vaccine is safe during pregnancy. In case of active infection or cirrhosis antiviral therapy should be started in any trimester. If HBV infection is not active treatment can be postponed until after delivery but the patient should be followed closely for HBV flares during pregnancy and postpartum period. HBV DNA levels should be measured at the end of second trimester. If viral load is  $>10^6$  copy/ml oral antiviral should be started although there is no consensus in guidelines. If HBV DNA  $<10^6$  copy/ml oral antiviral treatment should be started in case of immunoprophylaxis failure in previous births or HBeAg positivity. Treatment can be stopped 4 weeks after birth if there is no active replication or cirrhosis. In case of advanced disease treatment is continued due to risk of flare or decompensation. Oral antiviral treatment is not advised during breastfeeding. Active-passive immunoprophylaxis should be given to newborn soon after birth.

#### Keywords

Pregnancy; Hepatitis B Virus; Treatment

Hepatit B virus(HBV), enfeksiyonu en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünyada, yaklaşık iki milyar enfekte insan, üç yüz altmış milyon milyon kronik(kr) HBV enfeksiyonlu hasta ve yılda elli milyon, yeni vaka olduğu düşünülmektedir [1]. HBV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Bu farklılıklar nedeni ile dünya ülkeleri düşük, orta ve yüksek endemik bölgeler olarak 3'e ayrılır; yüksek endemik bölgelerde (Güneydoğu Asya, Çin ve sahra altı Afrika) taşıyıcılık oranı %10-20, orta endemik bölgelerde (Akdeniz ülkeleri, Japonya, merkez Asya, Ortadoğu, Latin ve Güney Amerika) taşıyıcılık oranı %3-5, düşük endemik (ABD ve Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, ve yeni Zelanda) bölgelerde taşıyıcılık oranı %0,1-2'dir. HBV enfeksiyonu 5 yaştan büyük ve adult dönemde kazanılırsa %5-10, 1-5 yaş arası dönemde kazanılırsa %25-50, perinatal dönemde kazanılırsa %90 oranında kronikleşir. Özellikle yüksek endemik ülkelerde, enfeksiyon çoğunlukla perinatal veya neonatal periodta kazanılmaktadır [2]. Bu ülkelerde, çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda HBe Ag'ı pozitiflik oranı, oldukça yüksektir, dolayısıyla anneden bebeğe geçiş (abg) riski ve bebeğin kronik enfekte olma riski fazladır. [3,4] HBV enfeksiyonunun vertikal geçişinin engellenmesiyle, yaygınlığında önemli bir azalma sağlanacaktır. Ülkemizdeki, gebe popülasyonunda 2001-2012 yılları arasında yapılan, prevalans çalışmalarında HBs Ag pozitifliği %1,2-%12,3 (ortalama %4) oranında saptanmıştır. Ülkemizde, doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan prevalans çalışmalarında, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde yaşa yanlarında HBs Ag pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur. [5]

### **HBV'nin Gebeliğe Etkisi**

**Akut HBV Enfeksiyonu:** Gebelikte akut HBV enfeksiyonu geçirmesi, genel olarak, düşük, ölü doğum veya kongenital anomalili riskini artırmaz. Dolayısıyla gebeliğin sonlandırılmasına gerek yoktur. Ancak, düşük doğum ağırlığı ve prematürite riski artar. İlk trimesterde geçirilirse virusun abg riski %10 iken, son trimesterde geçirilirse bu oran %60-90'lara dek çıkar [6].

Gebelikte geçirilen akut HBV enfeksiyonunun tedavisi genellikle destekleyicidir. Karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanı yakından takip edilmelidir. Akut karaciğer yetmezliği ve şiddetli hepatit durumunda oral antiviral tedavi başlanabilir. [7]

**Kronik HBV Enfeksiyonu:** Gebelerde, kronik HBV enfeksiyonu, ileri evre hastalık yoksa genellikle iyi tolere edilir. Maternal mortalite ve morbidite riskini artırmaz. Antepartum hemoraji, gestasyonel diabetes mellitus, erken doğum tehdidi gibi, maternal ve neonatal komplikasyon riskini artırır. [8]

Kronik HBV'li gebelerde, nadiren de olsa, gebelik sırasında ve postpartum dönemde enfeksiyonun alevlenme(flare) riski vardır. Bu nedenle HBs Ag (+) anneler gebelikleri sırasında, 3 ayda bir ve doğumdan sonra, 6 ay boyunca yakın takip edilmelidir. Postpartum döneminde alevlenme, genellikle doğumdan 1-2 ay sonra, immün sistem reaktivasyonu sonucu gelişmektedir. Alevlenme, ALT düzeylerinin normalin 3 katı üzerine çıkması olarak tanımlanabilir. [9-10] Alevlenmenin prediktörleri henüz tanımlanmamıştır, %12-17 oranında HBV serokonversiyonu ile ilişkilidir ve bu oran gebe olmayanlarla hemen hemen aynıdır. [11]

### **Gebeliğin HBV Enfeksiyonuna Etkisi**

Gebelik sırasında maternal immün sistemde pek çok değişiklik olur. Th1, Th2 oranı Th2 yönüne kayar, regulatör T hücre cevabı artar. Dolayısıyla HBV'ye karşı immün sistem baskılanır. HBV DNA düzeyi artar, aminotransferaz düzeyleri azalır. Doğum sonrası ise maternal immün sistem eski haline döner: aminotrans-

feraz düzeyleri artar, HBV DNA baskılanır. [8-9]

### **Annenen Bebeğe HBV Geçişi**

Annenen bebeğe geçiş, antepartum dönemde, intrapartum/epi-partum dönemde, ve postpartum dönemde olabilmektedir. İmmünoproflaksi yapılmadığı koşullarda, HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerde abg riski yaklaşık %90'dır. Universal maternal tarama ve annenin HBV durumuna bakılmaksızın uygulanan aşılama programları sayesinde, abg riski önemli oranda azaltılmıştır. Doğumdan sonra, 12 saat içinde uygulanan HBIG ve 6 ayda 3 kez tekrarlanan HBV aşısı, ile abg riski %5'lere dek azaltılmıştır.

### **Annenen Bebeğe Geçişte Risk Faktörleri**

Risk faktörleri 2 grupta incelenebilir:

**VİRAL FAKTÖRLER:** Hepatit B e antijen (HBe Ag)

Hepatit B surface antijen (HBs Ag)

Hepatit B virus DNA

Düğerleri

**MATERNAL FAKTÖRLER:** Plasental faktörler

Genetik faktörler

### **Viral Faktörler**

#### **Hepatit B e antijen(HBe Ag):**

Klinikte aktif viral replikasyonu ve infektiviteyi gösterir. HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerdeki yüksek infektivite nedeni hâlen netlik kazanmamıştır. Maternal HBe Ag (+)'lığı yüksek maternal viremi düzeyi ile koreledir, ayrıca in-utero, placenta vasıtasıyla T hücreleri tarafından infanta transfer ediliyor ve dolayısıyla infantta tolerans gelişiyor olabilir. [12] İmmünoproflaksi yapılmadığı koşullarda, HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerde abg riski %85-90, HBe Ag(-) anneden doğan bebeklerde abg riski %32 bulunmuştur. [13] HBe Ag(+) anneden doğan bebeklerde, immünoproflaksi başarısızlığı ise %5-10 oranında rapor edilmiştir. [14]

#### **Hepatit B surface antijen (HBs Ag):**

Maternal prenatal HBs Ag titresinin 1:2560 üzeri olmasının, kord kanındaki Hbs Ag pozitifliği ile korele olduğunu bildiren çalışmalar vardır. [15] HBV DNA kantifikasiyonundan önce kullanılıyordu, günümüzde önemini kaybetmiştir.

#### **Hepatit B virus DNA:**

Serum HBV DNA düzeyleri abg'de en önemli prediktör ve bağımsız risk faktördür. [16] Zou H. ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmada, 869 HBe Ag(+) anne ve bebek incelenmiş. Tüm bebeklere doğumda pasif-aktif immünizasyon uygulanmış. Toplam 27 bebek'te %3,1 immünoproflaksi başarısızlığı saptanmış. Maternal HBV DNA düzeyine göre değerlendirildiğinde, <6 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı %0 (0/426), 6-6.99 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı %3,2 (3/95), 7-7.99 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı %6,7 (19/282), ≥ 8 log 10 kopya/ml, olan bebeklerde immünoproflaksi başarısızlığı % 7,6 (5/66) saptanmış (p<.001). [17] Bu çalışmada olduğu gibi, maternal HBV DNA düzeyleri arttıkça abg riskinin de arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Doğumda, maternal HBV DNA düzeyinin >10<sup>6</sup> kopya/ml olması abg için en önemli prediktördür. [18-24]

### **Maternal Faktörler**

Maternal faktörlerden en önemlisi plasental faktörler ve gene-

tik faktörlerdir. Doğum esnasındaki, uzamiş uterin kontraksiyonlar ve erken doğum tehidi, materno-fetal mikrotransfuzyonun artmasına yol açarak, abg riskini artırır. [25] Genetik faktörler hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. HLA genleri ve sitokin gen polimorfizmleri ile yapılmış çalışmalar vardır. En önemli prediktör, önceki bebekteki, immünproflaksi başarısızlığıdır. Önceki bebekte immünproflaksi başarısızlığı gelişiyse, sonraki bebekte de abg ve immünproflaksi başarısızlığı gelişme riski yüksektir. [26]

### Gebeliğin Farklı Dönemlerindeki Abg Mekanizmaları ve Önleme Stratejileri

#### Antepartum Dönem:

##### ABG mekanizmaları:

İntrauterin transmisyon(IUT), doğumdan sonraki ilk 1 ayda, HBsAg veya HBV DNA'nın neonatal periferal venöz kanda pozitif olmasıdır. [27] IUT, HB Ig veya HBV aşısı ile önlenemez. Öne sürülen IUT mekanizmaları:

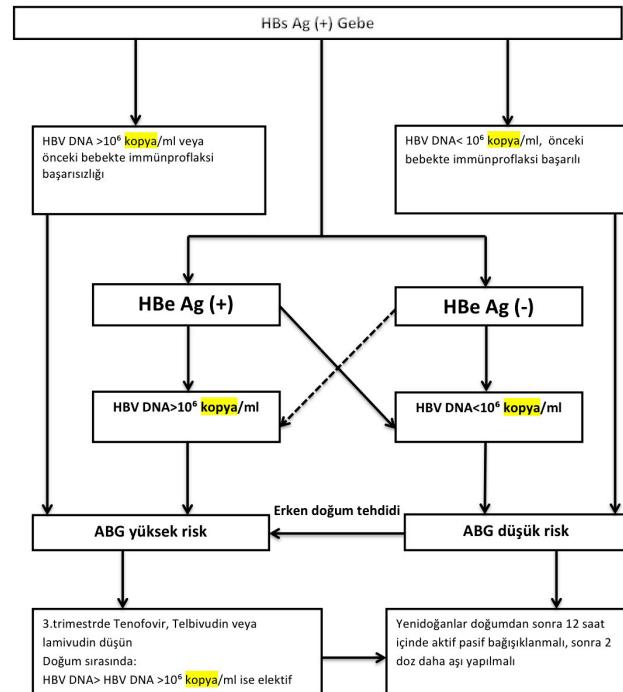
- İnfekte sperm veya oosit yoluyla, erken embriyolojik dönemde [28]
- Maternal periferal mononükleer hücreler yoluyla [29]
- Hücresel transfer yoluyla: HBV, plasentanın villöz kapiller endotel hücreleri ve trofoblastlarında saptanmıştır [30].
- Erken doğum tehcidinde, plasental kaçış ile [19]
- Amniosentez ile: Amniosentez teorik olarak, olara plasental bariyerin (özellikle anterior yerleşimliyse) bozulmasıyla anneden bebeğe geçiş riskini artırır. Ancak yapılan çalışmalarla amniosentezin abg riskini anlamlı olarak artırmadığı ortaya konmuştur. [31-32]

##### ABG önleme stratejileri:

Antepartum dönemde, anneye HB Ig uygulanmasının, maternal HBV DNA'sı  $>2 \log 10$  düşürdüğünü dolayıyla, abg riskini azalttığını saptayan yayınlar olmasına rağmen [33-34], günümüzde bu görüş pek kabul görmemektedir. Son yapılan çalışmalarla anneye uygulanan HB Ig'nin etkisiz olduğu, hatta immün kompleks hastlığı açısından, potansiyel risk taşıyabileceğini belirtilmektedir. [35-36]

Gebeliğin son trimesterinde, oral antiviral kullanımı abg engellemeye etkili bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde, Food and Drug Administration(FDA), tarafından HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmak üzere PEG-interferon alfa 2a, PEG-interferon alfa 2b, lamivudin, adefovir, entecavir, telbivudin, ve tenofovir olmak üzere toplam 7 antiviral ilaç onay almıştır. Ancak, antivirallerin hiçbirini gebelikte kullanım için, FDA onayı almamıştır. (Tablo 1'de HBV tedavisinde kullanılan antiviral ajan-

Tablo 2. Gebelikte HBV enfeksiyonu ve yönetimi algoritması



cavir ve adefovir C kategorisinde, telbivudin ve tenofovir B kategorisindedir. İnterferonların gebelikte kullanımı kontrendikedir. Gebelikte antiviral kullanımı açısından, güvenli data'lar, 2 kaynaktan elde edilmektedir. Birincisi Antiretroviral Pregnancy Registry(APR), digeri Development of Antiretroviral Therapy Study(DART) dir [37]. Her iki kaynaktı da HBV ve /veya HIV için oral antiviral kullanan gebelerin, prospektif kayıtları tutulmaktadır. APR ve DART'a göre, oral antiviral kullanan gebelerin bebeğlerinde rastlanılan doğum defekti oranı yaklaşık %3 civarındadır. Bu oran doğum defekti izlem sistemi olan, Centers of Disease Control ve Prevention(CDC) verileri(%2,72) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Antivirallere ilk, ikinci ya da üçüncü trimesterde maruz kalınmasının, yan etki gelişimi açısından farkı yoktur. Diğer önemli bir konuda, oral antivirallere inutero veya postpartum dönemde maruz kalınmasının karsinojenite açısından risk taşıyıp taşımadığıdır. Benhmamou ve arkadaşlarının yaptığı, prospektif kohort çalışmada gebelik sırasında ve postpartum dönemde oral antivirallere maruz kalmış 8853 çocuktan (ort. yaşı 5,4 yıl, birden fazla antivirale maruz kalmışlar, 5908'u lamivudin'e maruz kalmış) 10'unda kanser saptanmış ve bu oranın genel popülasyonda rastlanılan oranın farklı olmadığını bildirmiştir [38]. APR'ye göre Lamivudin ve Tenofovir ilk trimesterde en çok kullanılan ajanlardır ve güvenli görülmektedirler. Telbivudin ve Entecavir sınırlı sayıda hastada kullanılmışlardır ve herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Gebelikte hangi oral antiviral ajanın tercih edileceğine karar vermek güçtür. Bu kararı alırken, gebenin viral yükü, virusun genotipi, antiviral ajanın gücü, genetik bariyer direnci ve güvenilirliği, hastalık evresi, öngörülen tedavi süresi, emzirme, gibi faktörler mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Oral antiviralleri tek tek inceleyeceğimizde de olursak;

**Lamivudin:** Cytidine analogudur. Dezavantajı uzun süreli kullanımda direnç gelişmesidir. Hamilelerde plasentayı basit difüzyonla geçer [39]. Fare ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik olmadığı gösterilmiştir [40]. Lamivudin günümüzde dek, gebelerde en çok kullanılmış ajandır ve APR'ye göre fetal malformasyon bildirilmemiştir. Perinatal transmisyonu önlediği randomize kontrollü çalışmaya gösterilen tek ajandır. [41]

Tablo 1. HBV tedavisinde kullanılan antiviral ajanlar ve gebelik kategorileri

İlaç	Gebelik kategorisi
Lamivudin	C
Entecavir	C
Telbivudin	B
Adefovir	C
Tenofovir	B
Interferon alpha 2b	C
Pegylated-Interferon alpha 2a	C

lar ve gebelik kategorileri gösterilmektedir.) FDA ilaçları, insan veya hayvan modellerinde oluşturdukları, muhtemel teratojenik etkilerine göre 5 kategoriye (A,B,C,D,X) ayırmaktadır. Oral antiviral ajanların hiçbirini A kategorisinde değildir. Lamivudin, ente-

[43] Xu WM ve arkadaşları, yaptıkları randomize, çift kör, placebo kontrollü çalışmada, HBV DNA düzeyi yüksek 115 gebeyi, 32. Haftada lamivudin ve placebo verilmek üzere iki gruba ayırmışlardır. Her iki grubun bebeklerine doğumda pasif-aktif immünoproflaksi uygulanmış. Lamivudin grubunda perinatal transmisyonun önemli oranda azaldığı sonucuna varmışlardır [41]. Gebelik düşünen veya gebe kadınlarında kullanılabilir.

**Adefovir Dipivoxil:** Prodrug'tır. Emildikten sonra aktif metabolitine çevrilir. Gebelerde çalışması ve perinatal transmisyonu önlediğine dair yeterli veri yoktur. Plasental geçişi bilinmemektedir. Fare ve sincanlarda yapılan çalışmalar karsinogeniteyi artırmamış, ancak fetal malformasyon riski artmış olarak saptanmıştır [40]. APR'ye göre 39 gebe 1.trimester'de adefovire maruz kalmış, ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. Gebelikte kullanımını önerilmez.

**Entecavir:** Guanosine nukleosid analoğudur. Gebelerde çalışması ve perinatal transmisyonu önlediğine dair yeterli veri yoktur. Plasental geçişi bilinmemektedir. Fare ve sincanlarda yapılan çalışmalar akiçiger tümörü insidansı artmış olarak saptanmıştır. Ayrıca skelatal malformasyonlarda izlenmiştir [40]. APR'ye göre 22 gebe, entecavire maruz kalmış ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. Gebelikte kullanımını önerilmez.

**Tenofovir Disoproksil Fumarat:** Adenosine monofosfat analoğudur. Prodrug'tır, emildikten sonra aktif metaboliti olan tenofovire dönüsür. Plasental geçişi vardır. APR'ye göre 981 gebe 1.trimester, 584 gebe 2.trimester'de tenofovire maruz kalmış ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. Fare'lerde uzun süre yüksek doz kullanıldığından hepatik adenoma sıklığında artış bildirilmiştir [40]. In utero tenofovire maruz kalan çocukların herhangi bir bozukluk saptanmamıştır.(renal bozukluk, anormal kemik metabolizması, büyümeye geriliği) [42-43]. Tenofovire ilgili veriler daha çok HIV'lı gebelerden elde edilmektedir. Güçlü, genetik bariyer direnci yüksek ve güvenilir ajan olduğundan gebelik düşünmen veya gebe kadınlarında kullanılabilir.

**Telbivudin:** Timidin analoğudur. Plasentayı geçtiği bilinmektedir. Sincan ve tavşanlarda yüksek doz kullanımında, karsinojenite gösterilmemiştir [44]. APR'ye göre 1.trimester'de 6, 2-3. trimester'de 8 gebe, telbivudine maruz kalmış ve kongenital malformasyon bildirilmemiştir. [37]referans numarası çıkarıldı. Guo Rong Han ve arkadaşlarının Çinden yaptıkları prospektif çalışmaya, HBe Ag(+), HBV DNA $>10^6$  copy/ml olan 239 gebe dahil edilmiş. Gebelere 2.-3 trimesterde, 135'ine telbivudin ve 94'üne placebo başlanmış. Postpartum tüm bebeklere pasif-aktif immünoproflaksi uygulanmış ve 7 ay takip edilmiş. Telbivudin alan grupta perinatal transmisyon oranı %2 iken, placebo alan grupta %13 saptanmış( $p<0.005$ ) Telbivudin alan grupta bebeklerin hiçbirinde kongenital malformasyon saptanmamış, Liu ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde 664 gebe kadın değerlendirilmiş ve kısmı çıkarıldı. telbivudinin abg riskini anlamlı bir oranda azalttığı bildirilmiştir [45]. Gebelerde kullanılabilir.

## İntrapartum ve Peripartum Dönem

### ABG mekanizmaları:

Doğum esnasında gelişen maternofetal mikrotransfüzyon veya enfekte sıvıların yutulmasıyla meydana gelmektedir. Özellikle kuvvetli kasılmaların olduğu doğumun ilk evresinin, 9 saatten uzun süremesi ile kord kanında HBs Ag varlığı arasında lineer ilişkili saptanmıştır [15]. Ayrıca erken doğum eylemi ve doğum sırasında instrumasyona bağlı travma da maternofetal mikrotransfüzyona ve HBV transmisyon riskinin artmasına neden olmaktadır. [19] İnfektif sıvılarla kaplı, maternal genital trakt ile direkt temas HBV transmisiyonundan sorumludur.

### ABG önleme stratejileri:

Doğum şekli, abg riski açısından değerlendirilmiştir. Elektif sezaryen section (CS), ile plasental kontraksiyonlar azaldığı için maternofetal transfüzyon riski azalır. Ayrıca fetusun enfekte sıvı ve kanla teması ve süresi de azalmıştır. Yang J ve arkadaşları yaptıkları metaanalize göre vardıkları sonuçta, yüksek viremik hastalarda CS önermişler. CS etkili olabilmesi için doğum eylemi başlamadan, membranlar rüptüre olmadan önce yapılmalıdır, önerisinde bulunmuşlardır [46]. Pan CQ ve ark., 1409 , HBs Ag(+) anneden doğan, immoproflaksi tamamlanmış bebeği değerlendirmiştir. Bebekler 7-12 aylıkken HBs Ag (+)'lığı yönünden tetkik edilmiş ve abg'ye bu verilere göre karar verilmiştir. Bebeklerin 673'ü vaginal doğum, 496'sı elektif CS, 240'i acil CS yöntemiyle dünyaya gelmiş. Abg elektif CS da, vaginal doğumda göre daha düşükmüş (sırasıyla %1.4, %3.4;  $P<0.032$ ) Aynı şekilde abg, elektif CS da, acil CS'ye göre daha düşükmüş (sırasıyla %1.4, %4.2;  $P<0.020$ ) Acil CS, vaginal doğumla karşılaştırıldığında abg açısından fark yokmuş. ( sırasıyla %4.2, %3.4;  $P=0.593$ ). Elektif CS ile doğanlarda abg, diğer yöntemlerle doğanlara göre belirgin düşükmüş.(sırasıyla %1.4 vs %3.6;  $P=0.017$ ) Maternal HBV DNA  $<10^6$  kopya/ml olanlarda, abg riski açısından, doğum metodları arasında fark yokmuş. Araştırmacılar HBe Ag(+), HBV DNA  $>10^6$  kopya/ml olan gebelerde abg riskini azaltmak için, elektif CS önermektedirler [47]. Ancak, yapılan çalışmaların çoğu prospektif ve iyi dökümente olmadığından elektif CS, rutin olarak önerilmemekle birlikte, HBe Ag(+), HBV DNA  $>10^6$  kopya/ml, önceki bebekte abg olan, yüksek riskli gebelerde abg riskini azaltmak için uygun doğum şekli olduğu kanıtındeyiz.

## Postpartum Dönem

### ABG mekanizmaları:

Postpartum dönemde, emzirme abg riski açısından endişe konusudur. Çünkü HBs Ag, anne sütü örneklerinin %72'sinde tesbit edilmiştir [15]. Ayrıca meme başı çatlakları yoluyla da abg riski vardır. Ulusal aşı programları, uygulanmadan önce yapılan bir çalışmada HBs Ag (+) emziren annenin bebekleriyle, HBs Ag(+) anneden doğan mama ile beslenen aşısız bebekler karşılaşmıştır, her iki grup arasında abg açısından, anlamlı fark olmadığı görülmüştür [48]. Daha sonra yapılan çalışmalar da, immunoproflaksi alan bebeklerin emzirilebileceği sonucuna varılmıştır [49].

### ABG önleme stratejileri:

HBIG 1980'lerin başlarında, rekombinant HBV aşısı 1982 yılında geliştirilmiştir. Aşı+HBIG nin birlikte kullanımıyla abg riski, %3-7'ye kadar düşmüştür.

HBIG ve aşı'nın ile birlikte uygulanması, her ikisinin tek başına uygulanmasından daha etkilidir [50]. Her ikisi de, doğumdan sonra 12 saat içinde, intramusküler olarak, farklı bölgelerden uygulanmalıdır. HBV aşısı daha sonra 2. ayda ve 6.ayda tekrarlanmalıdır. Bebek 2 kg'dan zayıfsa 4 doz aşı uygulanmalıdır (doğumda, 2.ayda, 3.ayda ve 6.ayda). Aşılanan bebekler 9.- 15. ayalar arasında HBs Ag ve Anti HBs ab titreleri açısından tetkik edilmelidir. Hbs Ag (-), Anti HBs ab  $\geq 10$  IU/ml ise koruyuculuk düzeyi yeterlidir ve uzun yıllar koruyuculuk sağlar. Doğum sırasında annenin HBs ag durumu bilinmiyorsa, bebeğe doğumdan sonra 12 saat içinde, HBV aşısı uygulanmalıdır. Sonra anne tetkik edilmelidir. Eğer HBs Ag (+) saptanırsa ilk 7 gün içinde HBIG uygulanmalıdır ve aşı şeması tamamlanmalıdır [51].

## Gebelik Düşünen Kadınların Takip ve Tedavisi

HBs Ag'ninin vertikal geçişi dünyada ve ülkemizde önemli bir

sorun olduğu için, gebelerin HBs Ag yönünden taranması çok önemlidir. Ülkemizdeki, gebe popülasyonunda 2001-2012 yılları arasında yapılan, prevalans çalışmalarında HBs Ag pozitifliği %1,2-%12,3 (ortalama %4) oranında saptanmıştır. [5] Ülkemizde 2003 yılından beri evlenmeden önce, eş adayları, bazı kan tetkikleri ile taranmaktadır. Bu uygulama HBs Ag açısından düşünülürse, eş adaylarında, HBs Ag(+)lığı'nın erkenden saptanıp, özellikle anne adaylarında takip ve tedavisinin yapılmasına ve bebeğe doğumda immünoprofilaksi yapılmasına imkan vermesinden dolayı oldukça yararlıdır.

Gebelik düşünen bir kadında HBs Ag (+)'lığı, saptandığında, fizik muayene yapılmalı, HBe Ag, Anti HBe ab, HBV DNA düzeyleri ve batın usg tetkiki değerlendirilmelidir:

### **HBs Ag Taşıyıcılığı Saptanması Durumunda**

Gebelik için sakınca yoktur. Ancak anne adayı, süreç hakkında bilgilendirilmeli, gebelik süresince HBV aktivasyonu açısından takip edilmelidir. İkinci trimesterde HBV DNA düzeyi değerlendirilmelidir.

### **Kronik HBV Enfeksiyonu Saptanması Durumunda**

Karaciğer biyopsisi planlanmalıdır. Biyopsi sonucunda ileri fibrosis saptanan hastalarda Pegile interferonlar kullanım süresi belirli olduğu için başlanabilir. Pegile interferon kullanılamıyorsa tenofovir tercih edilebilir.

Biyopsi sonucunda hafif fibrosis saptanması durumunda, tedavi gebelik sonrasında ertelenebilir ve HBs Ag taşıyıcı gebelerdeki gibi takip edilir.

### **Antiviral Tedavi Alırken Gebe Kalması Durumunda**

Antiviral tedavi alırken gebe kaldıysa, Pegile interferon kullanımyorsa kesilmeli, tenofovir, telbivudin veya lamivudine geçilmelidir.

Entekavir veya Adefovir kullanımyorsa tenofovir'e geçilmelidir. Tenofovir, telbivudin veya lamivudin kullanımyorsa devam edebilir.

### **Emzirme Döneminde Oral Antiviral Kullanımı**

Emzirme sırasında, oral antiviral kullanımı bebekte oluşturabileceği yakın ve uzun dönem komplikasyonlar açısından tartışma konusudur. Bu dönemde oral antiviral kullanımının güvenilirliği konusunda fikir birliği yoktur. Lamivudinin insan sütüne salgilandığı bilinmektedir. Entecavir, Tenofovir ve Telbivudin'in hayvan çalışmalarında süte salgilandığı bildirilmektedir ancak insan sütüne dair veri yoktur. Adefovirin insan ve hayvan veisi yoktur. Calvin Q. Pan ve arkadaşları, Tenofovir Disoproksil Fumarat'ın süte sekrete edilmeden önce Tenofovire dönüştüğünü bu formun ise gastrointestinal sistemden absorbe edilmediğini öne sürümlerdir. Dolayısıyla emzirmeyle tenofovirin etkisinin olmayacağı, olsa bile minimal olacağını bildirmiştirlerdir (Gebelikte HBV enfeksiyonu ve yönetimi algoritma halinde Tablo'2 de verilmiştir). [52].

### **Çıkar Çakışıması ve Finansman Beyanı**

Bu çalışmada çıkar çakışıması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

### **Kaynaklar**

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34(1):1-3.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S64-9.
3. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
4. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1682-3.
5. Fehmi Tabak, Selma Tosun. *Viral Hepatit 2013*.Editor: Selma Tosun. Türkiye'de viral hepatit b yayınlarının metaanalizi. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013.s:45.
6. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:190-7.
7. Potthoff A, Rifai K, Wedemeyer H, Deterding K, Manns M, Strassburg C. Successful treatment of fulminant hepatitis B during pregnancy. *Z Gastroenterol* 2009;47(7):667-70.
8. Ornoy A, Tenebaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio, and encephalitis virus. *Repro Toxic* 2006;21:446-57.
9. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HLA. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
10. Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, et al. Transplacental leakage of HBsAg-positive maternal blood as the most likely route incasing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111:877-81.
11. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. *Gastroenterol Hepatol* 2006;21(3):605-9.
12. Tse K, Siu SL, Yip KT, Chan SM, Que TL, Lui WY et al. Immuno-prophylaxis of babies borne to hepatitis B carrier mothers. *Hong Kong Med J*. 2006;12:368-74.
13. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the united States. Prevention by passive active immunization. *JAMA* 1985;253(12):1470.
14. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, Purcell RH, Ou-Yang PY, Coleman PJ et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. *J Infect Dis* 1995;171:54-60.
15. Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:958-65.
16. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J et al. An Algorithm for Risk Assessment and Intervention of Mother to Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Tong Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2012;10:452-9.
17. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19(2):56-9.
18. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92.
19. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67:20-6.
20. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg positive mothers. *J Viral Hepat* 2012;19(2):18-25.
21. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 94;170:1418-23.
22. del Canho R, Goseheide PM, Schalm SW, de Vries RR, Heijtink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepatol* 1994;20:483-6.
23. del Canho R, Goseheide PM, Mazel JA, Heijtink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, the Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15:1624-30.
24. Liu SL, Dong Y, Zhang L, Li MW, Wo JE, Lu LW et al. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in eastern China. *Arch Virol* 2009;154:437-43.
25. Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:958-65.
26. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-41.
27. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004;10:437-8.
28. Ahmed MM, Huang TH, Xie QD. A sensitive and rapid assay for investigating vertical transmission of hepatitis B virus via male germ line using EGFP Vector as reporter. *J Biomed Biotechnol* 2008;2008:495436.
29. Bai GQ, Li SH, Yue YF, Shi L. The study on role of peripheral blood mononuclear cell in HBV intrauterine infection. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:317-21.
30. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004;10:437-8.
31. Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1514-20.
32. Ko TM, Tseng LH, Chang MH, Chen DS, Hsieh FJ, Chuang SM et al. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255:25-30.
33. Yue Y, Yang X, Zhang S. Prevention of intrauterine infection by hepatitis B virus with hepatitis B immune globulin: efficacy and mechanism. *Chin Med J (Engl)* 1999;112:37-9.
34. Li XM, Shi MF, Yang YB, Shi ZJ, Hou HY, Shen HM et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004;10:3215-7.

35. Yuan J, Lin J, Xu A, Li H, Hu B, Chen J et al. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single centre randomized study. *J Viral Hepat* 2006;13:597-604.

36. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004790.

37. Munderi P, Wilkes H, Tumukunde D. Pregnancy and outcomes among women on triple-drug antiretroviral therapy (ART) in the DART trial. *Curr Hepat Rep* 2010;9:197-204.

38. Benhannou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, André N, Lacour B et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2008;18:22(16):2165-77.

39. Bloom SL, Dias KM, Bawdon RE, Gilstrap LC 3rd. The maternal-fetal transfer of lamivudine in the ex vivo human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(2):291-3.

40. Giles M, Visvanathan K, Sasadeusz J. Antiviral therapy for hepatitis B infection during pregnancy and breastfeeding. *Antivir Ther* 2011;16(5):621-8.

41. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16(2):94-103.

42. Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legardy-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2013;57(12):1773-81.

43. Viganò A, Mora S, Giacomet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther* 2011;16(8):1259-66.

44. Bridges EG, Selden JR, Luo S. Antimicrob Agents Chemother. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for treatment of hepatitis 2008;52(7):2521-8.

45. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY et al. Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012;20(3):201-5.

46. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. *Virol J* 2008;5:100.

47. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang X, Zhang H, Li J et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of HBV Infection from Hepatitis B Surface Antigen-Positive Women to Their Infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(10):1349-55.

48. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-1.

49. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-52.

50. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin: double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-6.

51. Plotkin SA, Orenstein WA. In Vaccines. In: Mast E, Mahoney F, Kane M. editors. *Hepatitis B vaccine*. Philadelphia: Saunders; 2004.p.299-337.

52. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, Karsdon J, Huang WM, Singhvi G et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci* 2012;57(9):2423-9.